

Ю. І. Феценко, Л. М. Процик, Ю. О. Чередник САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

За свою більш як вікову історію саркоїдоз пройшов складний шлях від дерматологічного захворювання, атипової форми туберкульозу та пухлин до системного гранульоматозу. Уперше саркоїдоз було описано англійським дерматологом J. Hutchinson [26] у пацієнта з ураженням шкіри як "папілярний псоріаз", і на протязі багатьох років вважався рідкісним дерматологічним захворюванням. У 1889 р. E. Besnier [13] уперше було описано, поряд із ураженням шкіри, залучення у процес лімфатичних вузлів. С. Воеск у 1899 р. [14] на основі схожості гістологічних змін у шкірі із саркомою ввів термін "саркоїд". J. Schautmann [42] у 1919 р. описав пацієнта з ураженням шкіри, легень, кісток, селезінки, печінки і припустив, що ознаки, які раніше відносили до різних захворювань, є однією системною патологією, і назвав її "доброякісний лімфо-гранульоматоз", тобто вперше відмітив системний характер захворювання. У 1934 р. на міжнародному з'їзді дерматологів у Страсбурзі була запропонована назва — "хвороба Бенъ-Бека-Шауманна", а вже в 1948 р. на міжнародній конференції у Вашингтоні замість даної назви був рекомендований термін "саркоїдоз", який і використовується в міжнародній класифікації хвороб до теперішнього часу. З кінця 60-х років із розвитком імунології, генетики, біохімії значно інтенсифікувалося і вивчення саркоїдозу, що послужило створенню в 1984 р. журналу "Sarcoidosis", а в 1987 р. на конгресі по саркоїдозу в Мілані заснуванню Всесвітньої Асоціації саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG), яка і забезпечує інфраструктуру проведення досліджень по саркоїдозу для більшості країн світу.

Термінологія і класифікація. За останній час досягнутий значний прогрес у розумінні різнобічних клінічних і імунологічних порушень, а також у патоморфологічних ознаках захворювання, але більшість питань стосовно патогенезу, діагностики, лікування саркоїдозу все ще залишаються без відповіді. Усе це призвело до суттєвих відмінностей у діагностичних та лікувальних підходах до захворювання. Тому знаковою подією був прийнятий у 1999 р. консенсус Американського торакального товариства (ATS), Європейського респіраторного товариства (ERS) і WASOG [44], у якому було уніфіковано більшість положень стосовно саркоїдозу.

Виходячи із даного документу, а також досліджень останніх років, загальноприйнятим визначенням саркоїдозу на сьогоднішній день можна вважати:

Саркоїдоз — системний гранульоматоз невідомої етіології, який характеризується скупченням активованих Т-лімфоцитів і мононуклеарних фагоцитів з утворенням епітеліоїдно-клітинних гранульом без некротизування в уражених органах.

Клінічна класифікація передбачає клініко-рентгенологічні стадії, фазу захворювання, характер перебігу й ускладнення.

У міжнародній практиці прийнято розподілення саркоїдозу на стадії, основане тільки на даних прямої огля-

дової рентгенограми органів грудної клітки, запропонованої K. Wurm [51] ще у 1958 р.:

- Стадія 0. Змін на рентгенограмі органів грудної клітки немає.
- Стадія I. Внутрішньогрудна лімфаденопатія без змін у паренхімі легень.
- Стадія II. Внутрішньогрудна лімфаденопатія зі змінами в паренхімі легень.
- Стадія III. Патологія легеневої паренхіми без внутрішньогрудної лімфаденопатії.
- Стадія IV. Незворотній фіброз легень.

Фази розвитку захворювання: а) активна; б) регресії; в) стабілізації.

Характер перебігу захворювання: а) спонтанна регресія; б) без загострень; в) рецидивуючий; г) прогресуючий.

Ускладнення: а) стеноз бронху; б) ателектаз; в) легенева та серцева недостатність; г) ускладнення, пов'язані із ураженням інших органів.

Із часом класифікації вдосконалюються, відображаючи ступінь пізнання хвороби, що не відбулося при саркоїдозі, не дивлячись на вагомий досягнення останніх років. Звичайно, що рентгенологічний поділ на стадії не відповідає сучасним уявленням, а всі спроби його змінити виявилися невдалими. Тому питання класифікації саркоїдозу, яка би відображала мультисистемний характер захворювання, його активність, перебіг, необхідність відповідної лікувальної тактики, є надзвичайно актуальним.

Епідеміологія. Саркоїдоз зустрічається у всіх країнах світу із частотою від 1 до 60 випадків на 100 тис. населення [20, 28, 41]. Найчастіше хворіють дорослі у віці до 40 років із піком захворюваності в 30–40 років. За останні десятиріччя численними епідеміологічними дослідженнями підтверджується ріст захворюваності й розповсюдженості саркоїдозу у всьому світі, у тому числі й в Україні. На сьогоднішній час показник розповсюдженості саркоїдозу в Україні коливається від 10 до 40 на 100 тис., захворюваності від 1–2 до 17 на 100 тис. населення в різних областях України [5]. Внутрішньогрудні локалізації саркоїдозу у 8–10 раз частіше діагностують у північних областях, ніж у південних. Причина даного явища залишається незрозумілою, але закономірність розповсюдження саркоїдозу в північних регіонах простежується у всьому світі. Епідеміологія саркоїдозу залишається проблематичною із низки причин: недостатність у системних епідеміологічних дослідженнях, відсутність точного визначення захворювання, варіабельність методів виявлення, відсутність чутливих і специфічних діагностичних тестів.

Етіологія. Більшість епідеміологічних і лабораторних досліджень дозволяють припустити, що захворювання відображає імунну запальну відповідь на етіологічний агент у генетично схильних індивідуумів. Відомі 3 етіологічних фактори, що приводять до утворення гранульом: бактерії, гриби й паразити; продукти рослин і тварин (пилки, спори, білки); сполуки металів [1, 6, 44]. На сьогоднішній день жодний із даних етіологічних чинників не може бути достовірно виключений. Серед інфекційних гіпотез домінують мікобактерії, потенційними антигенними стимулами називають також *Chlamydia pneumoniae*, *For-*

relia burgdorferi, Propionibacterium acnes, а також ряд вірусів, включаючи вірус Епштейна-Барра, простого герпеса й аденовіруси [24]. Більше ймовірно не безпосередньо етіологічна, а тригерна роль інфекції в патогенезі саркоїдозу: постійна антигенна стимуляція може призвести до порушення регуляції вироблення цитокінів [1, 44]. Серед потенційних факторів розвитку захворювання називають також багато факторів оточення людини (екологія міста, професійні фактори й ін.) [8, 10]. Можливість того, що саркоїдоз є аутоімунним захворюванням зараз вважається найменш імовірною.

Расові особливості саркоїдозу й сімейні випадки захворювання вказують на генетичну схильність до його розвитку. Ризик розвитку саркоїдозу, імовірно, успадковується по полігенному типу, з найбільшою частотою генотипів HLA A1, B8 і DR3 [20, 22, 36]. Генетичні фактори можуть також відігравати важливу роль у визначенні окремих ознак захворювання, його прогресуванні й прогнозу в цілому.

Патогенез. На ранніх стадіях формування гранульоми характеризуються скупченням імуннокомпетентних клітин — активованих Т-клітин і макрофагів у місці запалення, що розвивається, найчастіше — у легенях. У більшості хворих це Т-хелпери з CD4+ фенотипом, у деяких випадках переважають CD8+ лімфоцити. Ці клітини спонтанно виділяють інтерферон- γ і інтерлейкін-2 (IL-2), а також інші цитокіни. Надалі саркоїдні альвеолярні макрофаги поведуться як універсальні секреторні клітини, що виділяють велику кількість різних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини (TNF- α), IL-12, IL-15 і фактори росту [6, 7]. TNF- α вважають ключовим цитокіном, що бере участь у формуванні гранульоми при саркоїдозі [21]. Існує два механізми збільшення кількості клітин у тканині, залученої в запальний саркоїдний процес: міграція клітин із периферичної крові в легені і їхня проліферація. Підвищене вивільнення цитокінів, що утворюються в макрофагах (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, TNF- α), і хемокинів (MIP- α , IL-16) сприяє утворенню гранульоми й ураженню легень. Підвищена продукція макрофагами фіброгенних цитокінів (TGF- α і пов'язані з ним цитокіни, PDGF і IGF-1) приводить до розвитку фіброзу [6, 29, 37]. До сьогоднішнього дня жодне дослідження не дало відповіді на питання, чому в одних пацієнтів хвороба персистує, а в інших — ні. Більше того, жодна робота не показала, як персистуюча хвороба призводить до ураження легень й фіброзу.

Патоморфологія. Характерною ознакою саркоїдозу є дискретна, компактна, епітеліоїдно-клітинна без некротизування гранульома. Вона складається із високодиференційованих мононуклеарних фагоцитів (епітеліоїдних і гігантських клітин) і лімфоцитів. Гігантські клітини можуть містити цитоплазматичні включення — астероїдні тільця й тільця Шауманна. Центральна частина гранульоми складається переважно з CD4+ лімфоцитів, тоді як CD8+ лімфоцити представлені в периферичній зоні. Іноді в гранульомі виникає фокальний коагуляційний некроз [44]. В саркоїдній гранульомі можуть спостерігатися фіброзні зміни, які розпочинаються з периферії й просуваються до центру, завершуючись повним фіброзом або гіалінізацією. Передбачити подальший розвиток гранульоми і фактори, які впливають на розвиток фіброзу, на сьогоднішній час неможливо.

При проведенні диференційної діагностики необхідно пам'ятати, що при карциномах у регіональних лімфатичних вузлах може спостерігатися утворення епітеліоїдно-

клітинних гранульом без некротизування (саркоїдні реакції) у середньому із частотою в 4,4 % [15]. Біоптати печінки й селезінки, отримані при лапаротомії у хворих із лімфогранулематозом, неходжкінськими лімфомами, виявляють такі гранульоми в середньому в 13,8 % і 7,3 % випадків, відповідно [15]. В 3–7 % хворих із карциномами гранульоми виявляють у первинній пухлині, так само як при семіномах і дисгермінмах [17, 38].

Клінічна картина. Клінічна картина захворювання залежить від етнічної належності, тривалості процесу, локалізації, поширеності й активності гранульоматозного ураження. Кількість залучених у процес органів може коливатися від 1–2 до 10 і більше, переважають ураження легень та лімфатичної системи — до 90 % випадків. Моноорганний процес не типовий для саркоїдозу.

Із неспецифічних конституціональних симптомів більш ніж у третини хворих можна виявити слабкість, нездужання, втрату ваги тіла, субфебрилітет, пітливість. Стомлюваність може бути дуже вираженою, аж до нездатності працювати. Задишка, сухий кашель, болі в грудній клітці зустрічаються приблизно у половини хворих із ураженням легень. Можуть також уражатися й дихальні шляхи (гортань, трахея й бронхи) і призводити до обструктивного синдрому й бронхоектазів. Гіперреактивність дихальних шляхів визначається більш, ніж у 20 % хворих. Серед інших нетипових проявів зустрічаються: плевральний випіт, хілоторакс, пневмоторакс, потовщення й кальцинація плеври, кальцинація лімфатичних вузлів і утворення порожнин у легенях [4, 6, 50].

Діагностика. Клінічний діагноз саркоїдозу повинен ґрунтуватися на основі наявності характерної епітеліоїдно-клітинної гранульоми в ураженому органі, клініко-інструментальних ознаках властивих саркоїдозу і виключенні інших патологічних станів, які викликають подібні симптоми і прояви [1, 6, 19, 46]. Оскільки епітеліоїдно-клітинна гранульома специфічна не тільки для саркоїдозу і може спостерігатися при багатьох захворюваннях, завжди необхідні і виправдані додаткові зусилля для пошуку інших причин. Виходячи із цього, у всіх випадках діагностичний процес повинен розпочинатися із пошуку місць для взяття біопсії. Зважаючи інформативність і можливість побічних реакцій — у більшості випадків рекомендується трансbronхіальна біопсія легень, діагностична інформативність якої може сягати 70–90 %. Ретельне обстеження хворого може виявити й інші місця для взяття біопсії — периферичні лімфатичні вузли, шкіра, рубці та ін. При неінформативності даних методів показана біопсія при медіастіноскопії, відеоторакоскопічна біопсія або відкрита біопсія легень. Перевагою відеоторакоскопічної біопсії є можливість взяття біоптатів як із легень, так і з лімфатичних вузлів [44, 46].

У хворих без гістологічного підтвердження діагнозу (із-за важкості стану або відмови проведення біопсії) на допомогу може прийти взяття рідини бронхо-альвеолярного лаважу (БАЛ) з визначенням та дослідженням субпулярної лімфоцитів. Співвідношення значень CD4/CD8 > 3,5 дозволяє діагностувати саркоїдоз із достовірністю 90 % і більше [49]. При даній процедурі також може бути проведена біопсія слизової оболонки бронхів, що дозволяє в 47–51 % хворих виявити характерні гранульоми [16, 43]. Підтвердити діагноз саркоїдозу може поява Пандапатерну в поєднанні з Лямбда-патерном при скануванні всього тіла із ^{67}Ga [40], а також підвищення більше, ніж у 2 рази, рівня ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) у сироватці крові.

Розповсюдженість та важкість гранульоматозного ураження при саркоїдозі визначають на підставі початку захворювання (гострий, латентний), певних клінічних симптомів та на основі лабораторно-інструментальних методів дослідження — виявлення особливих маркерів активності.

До клінічних маркерів активності саркоїдозу відносять: лихоманку; увеїт; вузлувату еритему; *lupus pernio*; зміни в рубцях; поліартралгії; збільшення селезінки, лімфатичних вузлів, слинних і слізних залоз; ознаки патології міокарду; параліч лицьового нерва або інші неврологічні симптоми; прогресування задишки, кашлю.

Біохімічні й інструментальні маркери: збільшення рівня АПФ сироватки крові; гіперкальціємія; погіршення вентиляційної функції легень; лімфоцитоз і високе відношення CD4/CD8 у рідині БАЛ; патологія при ЕКГ, ЕхоКГ, скануванні із талієм; відхилення у функціональних пробах печінки; наростання вогнищево-інфільтративних змін при рентгенографії легень; симптоми "матового скла" у легнях при КТ; позитивні дані радіоізотопного дослідження з ^{67}Ga ; ураження головного мозку при МРТ або КТ; виявлення кістоподібних порожнин у кістках.

Усі зазначені маркери активності саркоїдозу відносять тільки до потенційних діагностичних засобів або "індексів активації". Деякі із них указують на прогресування хвороби в одному органі, але не дозволяють виявити прогресування в іншому. Маркерів активності, які однозначно визначають ступінь активності хвороби, необхідність системної терапії, могли би контролювати ефективність вже призначеного лікування, на сьогоднішній день не виявлено.

Таким чином, діагностичний процес при саркоїдозі повинен бути направлений на досягнення наступних цілей: 1) забезпечити гістологічне підтвердження захворювання; 2) встановити важкість і розповсюдженість хвороби; 3) оцінити перебіг захворювання; 4) визначити необхідність проведення лікування або спостереження.

Перебіг і прогноз. Оцінити природній перебіг захворювання досить важко внаслідок частого призначення кортикостероїдів. Загалом, спонтанна ремісія захворювання відмічається приблизно в 2/3 хворих, в інших — захворювання набуває хронічного прогресуючого характеру. Хворобливість і смертність також важко оцінити, що пов'язано із не стандартизованими діагностичними критеріями. У цілому смертність від саркоїдозу не перевищує 5 %, як правило, внаслідок респіраторної недостатності або ураження серця, ЦНС, нирок.

Вузлувата еритема і прояви активного запалення (наприклад, лихоманка, поліартрит), вважаються прогностично сприятливими і супроводжуються спонтанною ремісією більш ніж у 80 % випадків. Прогностично несприятливими можна вважати наступні ознаки: *lupus pernio*, хронічний увеїт, вік за 40 років, хронічна гіперкальціємія, нефрокальциноз, ураження слизової носа, кістозні зміни кісток, ураження ЦНС, міокарду.

На клінічний перебіг і прогноз впливають і генетичні фактори. Мікросателітне генотипування дозволяє визначити маркерні гени сприйнятливості до захворювання на саркоїдоз. До них відносяться HLA-DR12, DR14, DR15, DR17, алель "захисту" HLA-DRB1, поліморфні варіанти генів інтерлейкінів, зокрема, IL-1A [20, 25, 52]. Індивідууми з IL-1a*137 і F13A*188 алелями мають у 6 разів більший ризик захворіти на саркоїдоз [22]. Інші гени кандидати — центромірний фрагмент хромосоми 16 IL-4R і ген рецептора вітаміна D VDR, ген рецепторів Т-клітин TCR,

ген 3p21, який кодує макрофаг-стимулюючий протеїн-1 MST1 і його рецептор MST1R, які вносять вклад в систему імунного захисту бронхіального епітелію [23, 27]. До маркерних генів, які збільшують ризик саркоїдозу відносять також гени ORM1 і ORM2, які кодують оросомукоїди, ДНК локуси, які кодують бета-рецептори трансформуючого фактору росту TGFBR1 [25, 36]. Оскільки, саркоїдоз клінічно гетерогенна хвороба, для генетичного аналізу важливо, як пацієнти будуть фенотиповані. На даний час продовжується активне накопичення баз даних по генам, які впливають на ймовірність виникнення та перебіг саркоїдозу. Дані дослідження вважаються одними із самих перспективних напрямків у вивченні саркоїдозу, що дозволить у подальшому найбільш повно уявити механізми розвитку захворювання.

Лікування. Невизначеність етіології саркоїдозу обумовлює і головні принципи лікувальної тактики: ми не спроможні боротися із причиною захворювання, тому вплив на її наслідки повинен бути зваженим і тільки по мірі необхідності, оскільки ятрогенні втручання за своїми наслідками можуть бути небезпечніші за саму хворобу [1, 3, 12, 44, 50].

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується із моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. При цьому висловлюються крайні точки зору щодо лікування саркоїдозу взагалі, так і по відношенню до застосування різних медикаментозних засобів. Ще зовсім недавно застосування гормональної терапії на початку захворювання було загальноприйнятим, але за останні роки більшість публікацій на дану тему закликають до спостереження за пацієнтами, не вдаючись до раннього медикаментозного лікування. Це пов'язано із тим, що в 60–80 % випадків вперше діагностованого саркоїдозу може відбуватися зворотній розвиток захворювання без будь-якого лікування, а частота випадків неухильного прогресування не перевищує 10 %. Більш того, до теперішнього часу не доведено, що будь-який метод лікування спроможний вплинути на природній перебіг цього захворювання. З'являється все більше спостережень, у яких відмічається більша кількість рецидивів саркоїдозу після гормональної терапії, ніж зі спонтанною ремісією.

Тому симптоми й ознаки саркоїдозу, які б вимагали однозначного призначення системного лікування на сьогоднішній день залишаються досить суперечливими і широко дискутуються.

Загально визнаними або абсолютними показаннями до початку системного лікування можна вважати:

— прогресування гістологічно верифікованого легеневого саркоїдозу: наростання клінічних симптомів, збільшення ураження паренхіми легень при рентгенографії, зниження життєвої ємності й дифузійної здатності легень;

— ураження серця (порушення ритму або провідності);

— неврологічні ураження (за винятком ізольованого паралічу лицьового нерва);

— ураження очей (увеїт, сухий кератокон'юнктивіт; дакриоцистит та ін.);

— постійна гіперкальціємія.

Гострий і підгострий перебіг саркоїдозу органів дихання, у тому числі синдром Лефгрена (вузлувата еритема, артрит, лихоманка і двобічна лімфаденопатія коренів легень) без позалегенових уражень (I стадія), прийнято вважати у прогностичному плані сприятливим, і не потре-

буючим інтенсивного лікування. У більшості випадків достатньо симптоматичної терапії нестероїдними протизапальними засобами. У порядку виключення можуть бути призначені коротким курсом системні кортикостероїди при різко виражених симптомах або при неефективності нестероїдних протизапальних засобів.

Пацієнтам із II стадією при наявності клінічних ознак (кашель, задишка, біль у грудях, непереносимість навантаження) слід негайно розпочинати лікування кортикостероїдами. Хворі без клінічних симптомів, у яких є легкі порушення функції дихання, потребують тільки спостереження. Але, якщо порушення функції зовнішнього дихання зберігаються, або посилюються на протязі 3–6 місяців, слід негайно розпочинати лікування. Для моніторингу перебігу захворювання слід використовувати спірометрію, дифузійну спроможність легень, рентгенографію органів грудної клітки й АПФ сироватки крові.

Хворі з III стадією захворювання, як правило, мають різноманітні симптоми та порушення функції дихання, і тому потребують лікування. Безсимптомні хворі з нормальними або з легкими порушеннями ФЗД повинні тільки ретельно спостерігатися.

При стадії IV із великим фіброзом й утворенням булл у легенях ефект кортикостероїдів та імунодепресантів слабкий або зовсім відсутній. Основними проявами захворювання у них є легенево-серцева недостатність та супутні неспецифічні захворювання легень, які періодично потребують відповідного симптоматичного лікування. Дана група пацієнтів вимагає постійного нагляду, підтримки з боку родичів, психологів (доцільно створення регіональних груп підтримки), оскільки у 40–50 % цих хворих прогресування хвороби триває, незважаючи на лікування. Трансплантація легень залишається єдиною можливим методом лікування для деяких хворих цієї групи, але за останній час все більше з'являється повідомлень про рецидиви саркоїдозу у донорському органі [33].

Таким чином, у більшості випадків вперше виявленого саркоїдозу органів дихання потрібно дотримуватися вичікувальної тактики із проведенням повторного клінічного, рентгенологічного, функціонального і лабораторних досліджень кожних 3 місяці. Тільки прогресування захворювання, або позалегенові ураження життєво важливих органів, є показанням до гормональної або цитостатичної терапії.

Основою лікування саркоїдозу, як півстоліття тому назад, продовжують залишатися системні кортикостероїди. Оскільки оптимальні дози і тривалість застосування кортикостероїдів не були вивчені у рандомізованих, проспективних дослідженнях, вибір гормонального препарату, його доза, спосіб введення залишаються невизначеними і повинні бути індивідуалізовані. У більшості випадків початкова доза преднізолону становить 0,3–0,5 мг/кг, або ж 20–40 мг (при саркоїдозі очей, нервової системи, серця — до 1,0 мг/кг) на добу *per os* протягом 1–3 місяців. При досягненні позитивного ефекту проводиться зниження до підтримуючої дози 5–15 мг на добу, що продовжує пригнічувати запалення, але позбавлена багатьох токсичних ефектів (ще 6–9 місяців), до їх повної відміни. Хворі повинні отримувати лікування й більші терміни, якщо зберігаються гіперкальціємія й гіперкальціурія, спотворюючи ураження шкіри, є прояви саркоїдозу очей, серця, нервової системи [30]. Після відміни кортикостероїдів необхідне ретельне спостереження за можливими рецидивами, які особливо ймовірні через 3–4

місяці після відміни гормонів. При рецидивах рекомендовано відновити лікування попередньо найменш ефективними дозами протягом 4–6 місяців із наступним поступовим зниженням.

Поряд із преднізолоном можливе використання його похідних: метилпреднізолону, триамцинолону, дексаметазону та ін. у дозах еквівалентних преднізолону. Крім того, свою ефективність довела й інтермітуюча терапія кортикостероїдами в тих же дозах через день і навіть через 2 дні. Якщо у хворого відсутня реакція на системні кортикостероїди після 3–4 місяців лікування — гормональну терапію продовжувати недоцільно. У пацієнтів із позитивною реакцією на преднізолон, але із частими загостреннями, доцільна постійна підтримуюча терапія у дозі 5–15 мг щоденно або через день.

Лікувальний ефект серед інгалаційних стероїдів виявлений при застосуванні бекламетазону дипропіонату, будесоніду, флутиказону пропіонату, флунізоліду. Безпосередньо діють на орган-мішень — легені, позбавлені більшості побічних дій притаманних системним кортикостероїдам, але поступаються їм в ефективності, а за даними деяких досліджень взагалі не володіють терапевтичним ефектом [1, 31, 44]. Призначаються, як препарати першої лінії, або на етапі зниження системних стероїдів чи у пацієнтів із непереносимістю пероральних стероїдів.

Протималярійні препарати, до яких відносяться хлорохін і гідроксихлорохін, застосовують у дозах 0,2–0,25 г 2–3 рази на день протягом 3–6 міс., у подальшому у дозі 0,2–0,25 г до 1–2 років, як монотерапію або в поєднанні з кортикостероїдами. Доведена їх висока ефективність при гіперкальціємії, нейросаркоїдозі, при саркоїдозі шкіри, кісток, м'язів, слизової оболонки носа і ротової порожнини, слинних залоз [1, 9]. Найбільш серйозними ускладненнями слід вважати незворотні ураження сітківки, кришталика, що вимагає постійного спостереження в офтальмолога.

При неефективності кортикостероїдів, у хворих із хронічним, прогресуючим перебігом захворювання ефективними виявилось застосування цитостатиків та імунодепресантів: метотрексату, азатіоприну, хлорамбуцилу, циклофосфаміду. Не дивлячись на те, що у більшості хворих дані препарати були ефективними, на сьогоднішній день показання до їх застосування не визначені. Серед препаратів даної групи найбільш ефективним і безпечним є метотрексат [11, 32], який широко застосовують у більшості клінік. Інші препарати, із-за їх вираженої токсичності, використовуються тільки у рефрактерних випадках неухильно прогресуючого процесу.

За останні роки пошук засобів, які пригнічують TNF- α — ключового цитокіна у формуванні гранульом при саркоїдозі — уважається найбільш перспективним. Відповідні властивості виявлені у пентоксифіліну [11] який використовують у дозі 25 мг/кг на добу протягом 6 і більше місяців для лікування активного саркоїдозу легень поряд із гормонами, так і самостійно; у талідоміду [45, 48] в дозі 100–200 мг/день, який виявився ефективним при рефрактерному хронічному саркоїдозі із важкими шкірними проявами. Найбільш обнадійливі результати, співставимі з ефектом кортикостероїдів, у хворих з хронічним легенеvim та позалегеноvim саркоїдозом не чутливим до кортикостероїдної і цитотоксичної терапії, отриманні при застосуванні інфліксимабу [18, 39].

З'явилися дані про ефективність антибіотиків у терапії саркоїдозу [34, 35]. Деякі попередні дані досліджень

відмічають ефективність використання тетрациклінів при шкірному саркоїдозі [47]. Досліджується і є вже перші повідомлення про ефективність речовин з макроциклічним лактоним кільцем, які можуть впливати на функцію нейтрофілів при саркоїдозі [44]. Прогрес у розумінні патогенезу саркоїдозу дозволить направити терапію на специфічний механізм саркоїдозу — на цільові хемокіни і цитокіни, пригнічення запального або посилення захисних процесів.

Питання про методи лікування саркоїдозу залишаються відкритими. Терапія, із-за відсутності ідентифікованої причини захворювання, забезпечує лише контроль над симптомами, але не отримано переконливих даних про те, що який-небудь метод лікування здатний змінити перебіг саркоїдозу.

На сьогоднішній день необхідні добре рандомізовані, мультицентрові дослідження ефективності лікування саркоїдозу як традиційними, так і новими методами, реальна оцінка ймовірності спонтанної ремісії й розвитку побічних реакцій.

Провідну роль у діагностиці, лікуванні й спостереженні за даною категорією хворих, ще із часів колишнього СРСР, зберігає фтизіатрична служба. Це було обумовлено тим, що при становленні саркоїдозу, як самостійної нозологічної форми, мікобактерії вважалися домінуючим етіологічним чинником. На сьогоднішній день інфекційна етіологія саркоїдозу, у тому числі мікобактеріальна, не доведена. За МКБ-10 саркоїдоз віднесений до класу III: "Захворювання крові, кровотворних органів і окремі порушення, що залучають імунний механізм". Продовжувати лікування хворих саркоїдозом у фтизіатричних клініках, тобто в інфекційних стаціонарах, у яких збудник передається повітряно-крапельним шляхом, проводячи при цьому імуносупресивну терапію кортикостероїдами і цитостатиками, є недоцільним та небезпечним. Більш того, призначення превентивної протитуберкульозної терапії, яка вважається обов'язковою, створює додаткові труднощі для пацієнтів, а зростання резистентності мікобактерій туберкульозу до препаратів, значно підвищує ризик захворювання на туберкульоз. А враховуючи наростання правової культури населення, виникає питання можливості отримання фтизіатрами обов'язкової інформованої згоди від хворих на саркоїдоз, забезпечуючи себе від можливих судових позовів у разі захворювання пацієнтів на туберкульоз.

Оскільки, саркоїдоз відносять до мультисистемних захворювань із переважним ураженням легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, спостереження та лікування за даними хворими, на наш погляд, слід надати пульмонологам при консультативній допомозі спеціалістів в залежності від поширеності процесу. Переважна більшість хворих вимагає короткочасної госпіталізації (на 4–7 днів) з метою встановлення діагнозу, визначення активності та поширеності процесу із подальшим амбулаторним лікуванням. Ураховуючи те, що діагностика, лікування, моніторинг саркоїдозу вимагає складних інвазивних втручань, спеціалізованих лабораторій, коштовного обладнання, висококваліфікованих спеціалістів і т.д., доцільно зосередити даних хворих у небагатьох спеціалізованих міжрегіональних центрах. Також бажано створити національний реєстр та бази даних хворих на саркоїдоз, які стануть інформаційним ресурсом для всіх вчених та клініцистів, сприятимуть координації наукових досліджень, розробці єдиних лікувально-діагностичних принципів.

Таким чином, сучасні знання про саркоїдоз, як про системний грануломатоз невідомої етіології, вимагають і мультидисциплінарного підходу до захворювання. Тому, на сьогоднішній день актуальна і необхідна дискусія по зазначеним питанням із залученням широкого кола спеціалістів, які зустрічаються з даною проблемою, з метою визначення основних принципів діагностики, лікування, спостереження хворих на саркоїдоз.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Vizель А. А., Гурылева М. Э.* Лечение саркоидоза // Русский мед. журн. — 2001. — № 6. — С. 43–47.
2. *Vizель А. А., Гурылева М. Э., Vizель Е. А., Насретдинова Г. Р.* Значение фактора некроза опухолей в патогенезе и лечении саркоидоза // Клини. мед. — 2003. — № 9. — С. 4–7.
3. *Vizель А. А., Гурылева М. Э., Vizель Е. А.* Проблема лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований // Клини. Микробиол. и Антимикроб. Химиотер. — 2004. — № 6. — С. 232–242.
4. *Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания* / С. Е. Борисов, И. П. Соловьева, В. П. Евфимьевский и др. // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 6. — С. 51–64.
5. *Поддубный А. Ф.* Клиническая и лабораторная диагностика саркоидоза // Здоровье Укр. — 2000. — № 11. — С. 8–11.
6. *Шмелев Е. И.* Саркоидоз // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2004. — № 2. — С. 3–10.
7. *Agostini C., Meneghin A., Semenzato G.* T-lymphocytes and cytokines in sarcoidosis // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2002. — Vol. 8. — № 5. — P. 441–444.
8. *Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas* / M. Drent, P. H. Bomans, R. J. Van Suylen et al. // Respir. Med. — 2000. — Vol. 94. — N 8. — P. 815–820.
9. *Baltzan M., Mehta S., Kirkham T.H., Cosio M.G.* Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 160. — N 1. — P. 192–197.
10. *Barnard J.* Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) // J. Occup. Environ. Med. — 2005. — Vol. 47. — № 3. — P. 226–234.
11. *Baughman R. P.* Methotrexate for sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 1998. — Vol. 15. — N 2. — P. 147–149.
12. *Baughman R. P., Lynch J.P.* Difficult treatment issues in sarcoidosis // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 253. — N 1. — P. 41–45.
13. *Besnier M.* Lupus pernio de la face: synovites funguesues (scrofulotuberculeuses) synetriques des extremités superieures // Ann. Dermatol. Syphiligr. — 1899. — Vol. 10. — P. 33–36.
14. *Boeck C.* Multiple benign sarcoid of the skin // J. Cutan. Genitourinary Dis. — 1899. — Vol. 17. — P. 543–550.
15. *Brincker H.* Sarcoid reactions in malignant tumours // Cancer Treat. Rev. — 1986. — Vol. 13. — № 3. — P. 147–156.
16. *Chapman J. T., Mehta A. C.* Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2003. — Vol. 9. — N 5. — P. 402–407.
17. *Dietl J., Horny H., Ruck P., Kaiserling E.* Dysgerminoma of the ovary. An immunohistochemical study of tumor-infiltrating lymphoreticular cells and tumor cells // Cancer. — 1993. — Vol. 71. — № 3. — P. 2562–2568.
18. *Doty J., Mazur J., Judson M.* Treatment of sarcoidosis with infliximab // Chest. — 2005. — Vol. 127. — N 3. — P. 1064–1071.
19. *Drent M.* Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach // Eur. J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 14. — N 4. — P. 217–220.
20. *Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK* / D. S. McGrath, Z. Daniil, P. Foley et al. // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — N 9. — P. 751–754.
21. *Fehrenbach H., Zissel G., Goldmann T.* Alveolar macrophages are the main source for tumor necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 8. — № 3. — P. 421–428.
22. *Fite E., Alsina J. M., Anto J. M., Morera J.* Sarcoidosis: family contact study // Respiration. — 1998. — Vol. 65. — N 1. — P. 34–39.
23. *Five cases of sarcoidosis in one family: a new immunological link?* / J. Elford, P. Fitch, E. Kaminski // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — N 4. — P. 343–344.
24. *Gazouli M., Ikonopoulou J., Trigidou R.* Assessment of Mycobacterial, Propionibacterial, and Human Herpesvirus 8 DNA in Tissues

- of Greek Patients with Sarcoidosis // *J. Clin. microbiol.* — 2002. — Vol. 40. — № 8. — P. 3060–3063.
25. *Genetics of sarcoidosis* / B. Rybicki, M. Malariak, M. Major et al. // *Clin. Chest Med.* — 1997. — Vol. 18. — № 4. — P. 707–717.
 26. *Hutchinson J.* Case of livid papillary psoriasis. In: *Illustration of Clinical Surgery.* — Vol.1, J&A Churchill, London, 1877. — P. 42–43.
 27. *Iannuzzi M., Malariak M., Rybicki B.* Nomination of a Candidate Susceptibility Gene in Sarcoidosis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 27. — № 1. — P. 3–7.
 28. *Jindal S. K., Gupta D., Aggarwal A. N.* Sarcoidosis in developing countries // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2000. — Vol. 6. — N 5. — P. 448–454.
 29. *Imbalance of serum cytokine network in sarcoid patients: index of sarcoidosis relapse?* / F. M. Salmeri, V. Sofo, F. G. Ando et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2003. — Vol.20. — N 1. — P. 53–61.
 30. *Judson M. A.* An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment // *Chest.* — 1999. — Vol.115. — N 4. — P. 1158–1165.
 31. *Kiper N., Anadol D., Ozcelik U., Gocmen A.* Inhaled corticosteroids for maintenance treatment in childhood pulmonary sarcoidosis // *Acta Paediatr.* — 2001. — Vol. 90. — N 8. — P. 953–956.
 32. *Lower E. E., Baughman R. P.* Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis // *Arch. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 155. — N 8. — P. 846–851.
 33. *Lung transplantation for end stage pulmonary sarcoidosis* / D. R. Nunley, B. Hattler, R. J. Keenan et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 1999. — Vol. 16. — N 1. — P. 93–100.
 34. *Marshall T. G., Marshall F. E.* Antibiotics in sarcoidosis — reflections on the first year // *JOIMR.* — 2003. — Vol. 1. — N 3. — P. 2–8.
 35. *Marshall T. G., Marshall F. E.* Sarcoidosis succumbs to antibiotics — implications for autoimmune disease // *Autoimmun. Rev.* — 2004. — Vol. 3. — N 4. — P. 295–300.
 36. *Moller D., Chen E.* Genetic basis of remitting sarcoidosis: triumph of the trimolecular complex? // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 27. — № 4. — P. 391–395.
 37. *Perez R., Rivera-Marrero C., Roman J.* Pulmonary granulomatous inflammation: From sarcoidosis to tuberculosis // *Semin. Respir. Infect.* — 2003. — Vol. 18. — № 1. — P. 23–32.
 38. *Pickard W., Clark A., Abel B.* Florid granulomatous reaction in a seminoma // *Postgrad. Med. J.* — 1983. — Vol. 59. — P. 334–335.
 39. *Pritchard C., Nadarajah K.* Tumour necrosis factor a inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 318–320.
 40. *Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis* / S. Sulavik, R. Spencer, D. Weed, H. Shapiro et al. // *J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol 31. — № 12. — P. 1909–1914.
 41. *Sharma S. K., Mohan A.* Sarcoidosis: global scenario & Indian perspective // *Indian J. Med. Res.* — 2002. — Vol. 116. — P. 221–247.
 42. *Shaumann J.* Etude sur de lupus pernio et ses rapports avec les sarcoïdes et la tuberculose // *Ann. Dermatol. Syphiligr.* — 1916–1917. — P. 357–363.
 43. *Shorr A. F., Torrington K. G., Hnatiuk O. W.* Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study // *Chest.* — 2001. — Vol. 120. — N 1. — P. 109–114.
 44. *Statement on sarcoidosis* / G. W. Hunninghake, U Costabel, M. Ando et al. // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 1999. — Vol. 16. — N 2. — P. 149–173.
 45. *Thalidomide for chronic sarcoidosis* / R. P. Baughman R. P., M. A. Judson, A. S. Teirstein et al. // *Chest.* — 2002. — Vol. 122. — N 1. — P. 227–232.
 46. *The diagnostic pathway to sarcoidosis* / M. A. Judson, B. W. Thompson, D. L. Rabin et al. // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — N 2. — P. 406–412.
 47. *The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis* / H. Bachelez, P. Senet, J. Cadranet et al. // *Arch. Dermatol.* — 2001. — Vol. 137. — N 1. — P. 69–73.
 48. *Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide* / Y. T. Nguyen, A. Dupuy, F. Cordoliani et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2004. — Vol 50. — N 2. — P. 235–241.
 49. *Winterbauer R., Lammert R., Selland M.* Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis // *Chest.* — 1993. — Vol. 104. — P. 352–361.
 50. *Wu J. J., Schiff K. R.* Sarcoidosis // *Am. Fam. Physician.* — 2004. — Vol. 70. — N 2. — P. 312–322.
 51. *Wurm K., Reindell H., Heilmeyer L.* Der Lungenboeck im Rontgenbild. — Stuttgart: Georg Thieme. — 1958. — 219 s.
 52. *Yamaguchi E., Itoh A., Hizawa N., Kawakami Y.* The gene polymorphism of tumor necrosis factor-beta, but not that of tumor necrosis factor-alpha, is associated with the prognosis of sarcoidosis // *Chest.* — 2001. — Vol. 119. — N 3. — P. 753–761.

САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Ю. І. Фещенко, Л. М. Процик, Ю. О. Чередник

Резюме

В статті розглянуті питання термінології, класифікації та епідеміології саркоїдозу, представлені сучасні аспекти етіології, патогенезу, патоморфології, клініки, діагностики та лікування захворювання. Обговорюються проблеми організації спеціалізованої допомоги хворим на саркоїдоз органів дихання.

SARCOIDOSIS OF RESPIRATORY ORGANS: PRESENT STATE OF THE PROBLEM

Yu. I. Feshchenko, L. M. Protsyk,
Yu. O. Cherednyk

Summary

The issues of terminology, classification and epidemiology of sarcoidosis and modern aspects of etiology, pathogenesis, pathomorphology, clinical features, diagnosing and treatment of this disease have been overviewed in the article. The problems of organization of specialized care of pulmonary sarcoidosis patients have been discussed.